
**Neck circumference is similarly predicting for
impairment of glucose tolerance as classic anthropometric
parameters among healthy and obese children and
adolescents**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Jennifer Junge

geb. am 10.07.1989 in Berlin

angefertigt an/in:

Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche

LIFE (Leipzig Research Centre for Civilization Diseases)

Betreuung:

Prof. Dr. Wieland Kiess

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.04.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einführung in die Thematik	1
1.1. Einleitung und Definition	1
1.2. Zielsetzung der Arbeit	2
1.3. wissenschaftlicher Hintergrund	3
1.4. LIFE Child	6
2. Publikation	9
3. Zusammenfassung der Arbeit	18
Literaturverzeichnis	21
Darstellung wissenschaftlicher Beitrag	24
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	25
Lebenslauf	26
Danksagung	27

Abkürzungsverzeichnis

- ADA – engl. American Diabetes Association
- BMI – engl. Body Mass Index
- HbA1c – Glykohämoglobin
- HC – engl. hip circumference/ Hüftumfang
- HOMA-IR – engl. Homeostasis Model of Insulin Resistance
- IFG – engl. Impaired Fasting Glucose/ verminderte Nüchternglucose
- IGT – engl. Impaired Glucose Tolerance/ verminderte Glucosetoleranz
- oGTT – oraler Glucosetoleranztest
- LIFE – engl. Leipzig Research Centre for Civilization Diseases
- NC – engl. neck circumference/ Halsumfang
- T2DM – Typ 2 Diabetes mellitus
- WC – engl. waist circumference/ Taillenumfang
- WHR – engl. waist-to-hip Ratio/ Taille-Hüft-Verhältnis
- WHO – engl. World Health Organisation
- 3D – 3-dimensional

1 Einführung in die Thematik

1.1. Einleitung und Definition

Heutzutage sind Übergewicht und Adipositas unter Kindern und Jugendlichen ein ansteigendes medizinisches Problem, welches zu fortwährend steigenden Kosten im Gesundheitswesen führen wird. Erhöhtes Körpergewicht, besonders viszeral dominierendes Fett gelten als einer der stärksten Risikofaktoren für Folgeerkrankungen, darunter Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 [1] und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Im Jahr 2000 ging man weltweit von einer geschätzten Zahl an Diabetes-Erkrankten von 171 Millionen Personen aus - Inzidenz steigend. Im Jahr 2030 soll sich dieser Wert auf 366 Millionen bereits mehr als verdoppelt haben [2].

Nach einer Studie des Robert-Koch-Institutes waren 15% (1,9 Mill.) der deutschen Kinder und Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren übergewichtig, 6,3% (800.000) sogar adipös [3]. Aus dem IOTF-Childhood Obesity Report der WHO von 2004 gehen Schätzungen in Europa von über 14 Millionen übergewichtigen Kindern hervor, wovon 3 Millionen adipös sind [4].

Nach WHO-Klassifikation wird der Body Mass Index (BMI) noch traditionell zur Definition von Übergewicht ($>25\text{kg/m}^2$) und Adipositas ($>30\text{kg/m}^2$) herangezogen. Der das Verhältnis von Körpermasse zur quadratischen Körpergröße beschreibende Index hat jedoch limitierende Eigenschaften, vor allem wenn es um die Einschätzung des BMI bei Kindern- und Adoleszenten geht, die sich noch in der Wachstumsphase befinden. Hier muss der Wert alters- und geschlechtsadaptiert dargestellt werden, um eine Beurteilung vornehmen zu können. Allerdings differenziert der BMI nicht zwischen der Zusammensetzung der Körpermasse aus Muskel- und Fettgewebe respektive abdominell orientiertem Fett [5]. Dies stellt jedoch pathogenetisch einen der stärksten Risikofaktoren für das Zustandekommen eines Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) dar. Trotzdem stellte sich ein erhöhter BMI bei Adoleszenten als Prädiktor für einen späteren T2DM dar [6]. Weiterhin findet sich bei Kindern, im Gegensatz zu Erwachsenen, die Besonderheit der physiologischen Insulinresistenz während der Pubertät, sowie eine Umverteilung von Muskel- und Fettmasse, welche Berück-

sichtigung finden muss [7].

Der Begriff „Diabetes mellitus“ ist historisch geprägt, stammt aus dem Griechischen, und bedeutet so viel wie „honigsüßer Durchfluss“. Dieser kennzeichnet eine Gruppe von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, welche durch einen absoluten oder relativen Insulinmangel induziert werden. Das Proteohormon Insulin übernimmt dabei das zentrale Steuerorgan in der Regulation dieses Stoffwechselkreislaufs [8].

Beim Typ 2 Diabetes mellitus handelt es sich um eine erworbene Insulinresistenz der peripheren Gewebe bei noch normaler, in den Anfangsstadien oftmals noch erhöhter Insulinproduktion (Hyperinsulinämie), die bei zeitnaher Intervention noch reversibel ist [8]. Gerade diese Reversibilität macht den Nutzen von Screeningmaßnahmen in frühen Stadien dieser Erkrankung plausibel und erklärt, warum valide Marker zur Früherkennung unabdingbar sind. Eine frühe Diagnosestellung metabolischer Dysfunktionen bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ist notwendig, um eine zeitgerechte Therapie einzuleiten, und folglich die Reduktion von späteren Folgeerkrankungen reduzieren zu können [9].

Der relative Insulinmangel erklärt auch die Tatsache, dass die typische Symptomtrias aus Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust, wie sie sich beim Typ 1 Diabetes mellitus klassischerweise manifestiert, häufig nicht zu finden ist [8].

1.2. Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die anthropometrischen Körpermaße gemessen im 3D-Body-Scanner, hinsichtlich des Glucosemetabolismus bei Kindern- und Jugendlichen zu analysieren. Dabei sollte überprüft werden, wie stark sich noch nicht etablierte Körpermaße, darunter vor allem der Halsumfang (NC), in Blutstoffwechselparametern (Nüchtern glucose, Nüchterninsulin, HbA1c, oGTT, IFG, IGT, HOMA-IR) des Glucosestatus widerspiegeln und ob diese eine zusätzliche Aussagekraft liefern. Die Ergebnisse sollen aufzeigen, inwieweit dies auf anthropometrische Parameter aus dem 3D-Body Scanner zutrifft.

1.2.1. Fragestellung

Die Dissertation soll sich vor allem mit der Fragestellung beschäftigen, inwieweit

bestimmte anthropometrische Maße, gemessen im 3D-Body Scanner, mit dem Glucosestoffwechsel zusammenhängen.

Dabei kristallisierte sich die zentrale Fragestellung: Ist der Halsumfang ein geeigneter Marker um den Glucosemetabolismus abzubilden?

Basierend auf dem schon vorhandenen wissenschaftlichen Hintergrund und den Vorarbeiten zu dieser Thematik, wurden verschiedene Unterpunkte zur Beantwortung der Fragestellung aufgestellt. Hypothetisch gesehen, geht ein größerer Halsumfang auch mit einem höheren BMI und waist-to-hip Ratio (WHR) einher, wie dies bei Erwachsenen der Fall ist. Da sich Kinder jedoch noch im Wachstum befinden, wäre es möglich, dass diese Zusammenhänge nicht bestehen.

Im Fokus der anthropometrischen Betrachtungen fand sich der Halsumfang als ein bisher noch wenig genutzter Parameter in der klinischen und wissenschaftlichen Praxis. Hierbei sollte geprüft werden, ob dieser einen unabhängigen Einflussfaktor hinsichtlich Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, HbA1c und HOMA-IR darstellt beziehungsweise ob dieser einen zusätzlichen Informationsgewinn hinsichtlich Glucosemetabolismus, über die bereits bekannten und genutzten Körpermaße und Indices hinaus (WHR, Hüftumfang, Bauchumfang, BMI) liefern kann. Aufgrund des Vorteils des großen Studienkollektivs mit einer Altersklasse von 6 bis 18-Jährigen sollte zudem der Einfluss der Pubertät auf die Ergebnisse geprüft werden.

Desweiteren wurde nach Zusammenhängen zwischen den einzelnen anthropometrischen Markern gesucht, speziell nach Korrelationen des Halsumfang zu Größe, Gewicht, WHR, BMI, Taillen- und Hüftumfang. Erhöhtes Körpergewicht, vor allem aber stammbetontes Fett, schlägt sich in einem erhöhten WHR nieder. Dieser gilt als gesicherter Risikofaktor für sämtliche Zivilisationskrankheiten, darunter T2DM, sowie Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

1.3. wissenschaftlicher Hintergrund

Abdominelle Körperumfangsmaße gelten als prädisponierende Faktoren für die Entstehung von Störungen in der Glucosehomöostase des Körpers. Als wichtigste Parameter im Hinblick auf einen gestörten Glucosemetabolismus gelten der

Hüftumfang, der Bauch- und Taillenumfang und das aus beiden Werten errechnete Verhältnis von Taille zu Hüfte. Diese sind besonders bei viszeralem Fett erhöht. BMI, Hüftumfang und WHR assoziieren bei Älteren stark mit der Inzidenz von Typ 2 Diabetes mellitus [10].

Der Halsumfang ist ein bisher weniger verwendetes Maß verglichen mit dem BMI, Hüftumfang, Taillenumfang oder WHR wenn es um die Beurteilung des Glucosestoffwechsels geht. In einer Studie zur Nützlichkeit des Halsumfang als Marker für Übergewicht bei 18-20 Jährigen zeigte dieser bei beiden Geschlechtern eine starke positive Korrelation zum BMI, Hüftumfang und Taillenumfang, bei Männern zudem noch zur WHR [10]. Zudem korreliert der Halsumfang gut mit dem Alter und dem Gewicht der untersuchten Personen [11]. Dabei ergaben sich unterschiedliche Cut-off Werte des NC für die Einstufung in Übergewicht und Adipositas [11-15].

Androutsos et al zeigten, dass bei Kindern der Halsumfang mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist – der Halsumfang (sowie WC, HC und WHR) korrelieren mit Insulin-related Indices (Insulin, HOMA-IR, QUICKI, FGIR) [16]. Auch besteht ein positiver Zusammenhang zwischen dem Halsumfang und der Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie weiterer Komponenten des metabolischen Syndroms [17]. Dixon et al. zeigten bei übergewichtigen Frauen, dass der Halsumfang ein guter klinischer Prädiktor für Insulinresistenz darstellt [18].

Diese anthropometrischen Maße sollten leicht ermittelbar sein und eine möglichst kleine Inter-Observer-Reliabilität zeigen. Bei der klassischen Anthropometrie (aus dem griechischen für metron- Messung; anthropos – Mensch) handelt es sich um die Lehre von den Maßen des menschlichen Körpers sowie deren Anwendung und Ermittlung. Dabei kommt es zur Vermessung von Körper- und Skelettmerkmalen mit nicht invasiven Hilfsmitteln wie Maßbändern und Messschiebern (Caliper). Nachteile manueller Vermessung sind enormer Zeitaufwand, falsche Positionierung oder fehlerhafte Anwendung von Instrumentarien sowie ungenügende Einweisung der Untersucher, sodass es auch zur Ermittlung von Messwerten kommen könnte, die diagnostisch unbrauchbar oder nicht vergleichbar sind [19].

Die 3D-Body-Scanning Technologie könnte das Verfahren der klassischen Anthropometrie ersetzen – in einer Studie an 12.000 Probanden der Human Solutions

GmbH stellte sich die Messmethode mit hoher Präzision heraus, die ein berührungsfreies und schnelles Vermessen einer Vielzahl an Parametern erlaubt und zugleich schonend für den Patienten verläuft [20]. Beim 3D-Scanning handelt es sich um eine neues Messverfahren, bei dem aus einer Punktwolke ein virtueller Avatar entsteht. Diese Eigenschaften könnten Kindern zu Gute kommen, die zum Teil Berührungsängste in Gegenwart fremder Personen und gegenüber Ärzten zeigen.

Das Body-Scan Verfahren findet bisher zum Beispiel Einsatz in ernährungswissenschaftlichen Fragestellungen zur Beurteilung der Energiebilanz [21], bei der Körperoberflächenermittlung (Body Surface Area) von Neonaten im Hinblick auf Wasserbilanz, Thermoregulation und Pharmakon-Dosierung [22] und in der Textil- und Bekleidungsindustrie [23, 24].

Sowohl Übergewicht als auch arterielle Hypertonie und Dyslipidämie u.a. stellen Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes mellitus dar. Die oben genannten anthropometrischen Marker reichen bisher jedoch nicht aus, einen T2DM bestätigen zu können. Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) müssen bestimmte Kriterien zur Diagnosestellung erfüllt sein. Darunter zählen zur klinischen Leitsymptomatik ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert $>200\text{mg/dl}$ oder Nüchtern-Plasmaglukosewert $>126\text{ mg/dl}$ oder ein Plasmaglukosewert $>200\text{ mg/dl}$ für den oGTT-2h-Wert. Neben der gestörten Glucosetoleranz (IGT) stellt die abnorme Nüchternglukose (IFG) einen weiteren prädiktiven Wert zur Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus dar [25]. Um Folgeschäden rechtzeitig zu unterbinden, sollte die Diagnose eines Diabetes mellitus rechtzeitig gestellt werden. Wenn eine gestörte IFG festgestellt wird, sollte ein oraler Glucosetoleranztest erfolgen. Dieser ist laut Guidelines der WHO empfohlen und auch die American Diabetes Association (ADA) erkennt den oGTT als valide Methode zur Diagnosestellung an [26]. In der San Antonio Heart Studie und der Botnia Studie stellte sich der 1h-oGTT Wert zudem als starker Prädiktor für einen späteren T2DM bei Erwachsenen heraus [27,28]. Für die Pathogenese einer Glucoseintoleranz spielt maßgeblich auch die beta-Zellfunktion eine wichtige Rolle. Arslanian S et al. konnten in Patch-Clamp Technik an übergewichtigen Kindern und Jugendlichen zeigen, dass ein 1h-oGTT Wert $>155\text{mg/dL}$ mit einer deutlich verminderten beta-Zell Funktion einhergeht – folglich ein erhöhtes

Risiko für einen zukünftigen Diabetes mellitus besteht [29].

Trotz seiner klinischen Relevanz ist der orale Glucosetoleranztest zeitaufwendig, mit höheren Kosten verbunden als auch präanalytisch schwierig zu gestalten. Schon längeres Fasten oder eine Kohlenhydratmangelernährung kann bei Gesunden zur gestörten Glucosetoleranz führen. Zudem können Rauchen oder bestimmte Medikamente die Glucosetoleranz beeinflussen. Doch warum unterlässt man den oGTT aufgrund seiner Mängel und Unwirtschaftlichkeit nicht, sondern empfiehlt diesen sogar?

In der DECODY-Studie unter neu diagnostizierten Diabeteserkrankten konnte gezeigt werden, dass nicht jeder Proband auf gleiche Weise diagnostiziert werden kann. Bei 40% wurde nur das Nüchternplasmaglukose-Kriterium erfüllt, bei 31% war nur der oGTT pathologisch, bei den restlichen 28% waren sowohl der Nüchternwert als auch der 2h-oGTT Wert abnorm [30]. Daraus lässt sich schließen, dass die Nutzung nur eines der Kriterien fatal wäre und ein Großteil an Diabeteserkrankten unerkannt bliebe. Außerdem ist der oGTT der einzige Test um eine Glucoseintoleranz aufzudecken.

Um die Nachteile des oGTT zu umgehen, könnte nach einem anthropometrischen Marker gesucht werden, der gut mit der Glucosetoleranz korreliert. Dieser könnte die Aussagekraft des Tests komplementieren. Der Vorteil: Fehlerquellen (Medikamente, Diät, Nikotin) würden minimiert und es könnten mehr Patienten in kürzester Zeit gescreent werden.

1.4. LIFE Child

Die zu analysierenden Daten entstammen aus den Forschungsdatenbanken des Teilprojekts „LIFE Child“ dem Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie von Kindern-und Jugendlichen aus dem Raum Leipzig. Näheres zum Studiendesign und dem Aufbau der LIFE-Child Studie sind im Detail von Quante et al. beschrieben worden [31]. Über Erhebung, Nutzung und Freigabe der Daten erfolgte eine informierte Einwilligung der Eltern.

Für die Bearbeitung der Fragestellung werden Kinder im Alter von 6-18 Jahren in die Auswertung einbezogen. Diese stammen aus der adipösen B1-Kohorte (LIFE Child Obesity Cohort) und der dazugehörigen normalgewichtigen Kontrollgruppe A2. Die Einteilung in diese Kohorte erfolgte nach der in Deutschland gängigen Perzentileinteilung nach Kromeyer-Hauschild et al., wobei die 90. und 97. Perzentile als Übergewicht und Adipositas festgelegt wurden [32,33]. Zudem müssen weitere Kriterien erfüllt sein. Dazu gehören neben einer Anamnese, eine anthropometrische Messung aus dem 3D-Body Scanner sowie bestimmte Laborparameter des Glucosestoffwechsels. Die Feststellung der Pubertätsstadien erfolgte nach Tanner et al. [34,35].

Die Anamnese sollte Auskunft darüber geben, ob bereits eine manifeste Erkrankung beim Kind diagnostiziert wurde oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich Erkrankungen der Glucosehomöostase vorliegen.

1.4.1. Anthropometrie mittels 3D-Scanner

Die Erhebung der anthropometrischen Daten erfolgt mit dem 3D-Body Scanner „Vitus Smart XXL“ der Firma Human Solutions GmbH, die laut Angaben des Herstellers bisher die weltweit genaueste Messmethode darstellt [20,36]. Dabei handelt es sich um ein schnell messendes Gerät, welches in 12 Sekunden 165 Körpermaße bestimmt. Das System emittiert Laserstrahlen, welche mittels 4 mobiler Kameras erfasst werden. Um eine präzise Messung gewährleisten zu können, wird das System zuvor mit Hilfe von Testobjekten bekannter Maße kalibriert. Die Messung erfolgt bestenfalls in Unterwäsche, teils zusätzlich mit einer Badekappe. Dies ist wichtig, denn das energiearme rote Laserlicht tastet nur die äußere Kontur des Körpers ab, unabhängig davon, ob es sich dabei um die Hautoberfläche des Probanden oder um dessen Alltagskleidung handelt. Bei Nichteinhaltung können dabei leicht Messungenauigkeiten auftreten, welche zu einer Verzerrung der anthropometrischen Daten führen würden. Die Messungen erfolgen dabei sowohl in sitzender als auch in stehender Position mit leicht abgespreizten Armen.

Das Ergebnis des 3D-Body Scanners bildet sich als dreidimensionale Punktwolke (Avatar) ab und stellt einen virtuellen Vertreter des Probanden dar. Mittels Software kann hierbei auch geschaut werden, inwieweit die jeweiligen Körpermaße genau

erfasst wurden oder durch Störartefakte abweichen. Schmitz et al. zeigten in einer Studie zur idiopathischen Skoliose, dass der Bodyscanner zuvor definierte anthropometrische Daten mit ausreichend genauer Reproduzierbarkeit automatisch berechnet [37].

Die Transformation der anthropometrischen Maße aus dem 3D-Body Scanner erfolgt mittels LMS-Methode: Box-cox-power Transformation (L), Median (M) und Variationskoeffizient (S), wobei als Grundlage Daten von KiGGS und Kromeyer-Hauschild et al. als Referenz dienen sollen [3,38]. Bei bestimmten Körpermaßen (NC, Oberarmumfang) muss auf Referenzwerte der eigenen Studienpopulation zurück gegriffen werden, da es bisher keine publizierten Referenzwerte dazu gibt. Der jeweilige SDS-Wert gibt dann eine alters-und geschlechtsspezifische Verteilung des Messwertes wieder und kann so besser beurteilt werden.

Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism– De Gruyter

DOI 10.1515/jpem-2017-0079

Received February 19, 2017; accepted April 5, 2017

**Neck circumference is similarly predicting for impairment of
glucose tolerance as classic anthropometric parameters among
healthy and obese children and adolescents**

Jennifer Junge^{1,2}, Christoph Engel^{2,3}, Mandy Vogel², Stephanie Naumann², Markus
Löffler², Joachim Thiery⁴, Jürgen Kratzsch⁴, Wieland Kiess^{1,2}, Antje Körner¹

1 Center for Pediatric Research, University Hospital for Children and Adolescents, Department of
Women and Child Health, University of Leipzig

2 Leipzig Research Centre for Civilization Diseases, University of Leipzig

3 Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig

4 Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University of Leipzig

Jennifer Junge, Christoph Engel, Mandy Vogel, Stephanie Naumann, Markus Löffler, Joachim Thiery, Jürgen Kratzsch, Wieland Kiess and Antje Körner*

Neck circumference is similarly predicting for impairment of glucose tolerance as classic anthropometric parameters among healthy and obese children and adolescents

DOI 10.1515/jpem-2017-0079

Received February 19, 2017; accepted April 5, 2017

Abstract

Background: The objective of the study was to investigate the association of neck circumference (NC) to parameters of glucose homeostasis compared to classical anthropometric parameters of lean and obese children.

Methods: Three dimensional (3D)-body scanning quantified anthropometric (height, weight, NC, hip/waist circumference, BMI) and metabolic parameters (fasting plasma glucose [FPG], insulin, HbA_{1c}, oGTT, HOMA-IR) were determined cross-sectionally in 1542 participants (5–18 years).

Results: NC was positively correlated with all metabolic parameters, except for FPG. For HbA_{1c} there was only a modestly positive correlation. The associations between NC and glucose parameters were rather weak, while the correlation to insulin parameters were stronger. Overall

the strongest association to glucose metabolism parameters was found for waist circumference (WC), except for FPG and 2h-postload glucose. In multiple linear regression analyses, NC provided additional benefit beyond classical anthropometric indices to describe impairment of glucose homeostasis.

Conclusions: We suggest that NC is comparable or additive to established anthropometric parameters but might not be superior to them. However NC is simple to measure, reproducible and may be considered in clinical practice as an additional measurement tool.

Keywords: anthropometry; glucose tolerance test; insulin; obesity; three dimensional (3D) body scanning.

Introduction

Overweight and obesity are rapidly increasing problems in children and adolescents which causes impaired glucose homeostasis such as glucose intolerance, hyperinsulinemia and at its final manifestation, type 2 diabetes mellitus [1–3]. Particularly visceral fat which can be estimated using a number of surrogate markers, such as waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR), is a strong predictor of insulin resistance and cardiometabolic disease [4]. The most commonly applied anthropometric parameter in clinical practice to assess overweight/obesity in children is the body mass index (BMI) [5]. The limitation of this parameter however is the limited discriminatory power between central adiposity and overall fat. Also, it may be biased by increased muscle mass in pubertal boys. Other well-established parameters appear to be superior to assess abdominal fat like WC, hip circumference (HC) and the WHR which are associated with the risk of type 2 diabetes mellitus [6, 7]. Neck circumference (NC) is a new, unusual parameter that is not used in clinical practice yet. It may be a useful surrogate parameter for reflecting subcutaneous fat and furthermore it showed a positive

*Corresponding author: Prof. Dr. Antje Körner, MD, Center for Pediatric Research, University Hospital for Children and Adolescents, Department of Women and Child Health, University of Leipzig, Liebigstr. 20a, 04103 Leipzig, Germany, Phone: +49-341-9726500, Fax: +49-341-9726509, E-mail: antje.koerner@medizin.uni-leipzig.de; and Leipzig Research Centre for Civilization Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Jennifer Junge and Wieland Kiess: Center of Pediatric Research, University Hospital for Children and Adolescents, Department of Women and Child Health, University of Leipzig, Leipzig, Germany; and Leipzig Research Centre for Civilization Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Christoph Engel: Leipzig Research Centre for Civilization Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany; and Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Mandy Vogel, Stephanie Naumann and Markus Löffler: Leipzig Research Centre for Civilization Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Joachim Thiery and Jürgen Kratzsch: Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University of Leipzig, Leipzig, Germany

relation with central obesity in adults [8]. Moreover NC is a simple, low-cost and fast measurement and shows good reproducibility [9]. Various studies determined different NC cut-off values as screening tools to identify overweight and obesity in children [10–14]. In accordance with the American Diabetes Association, (ADA) the screening criteria for testing for type 2 diabetes mellitus or prediabetes in asymptomatic children and adolescents is recommended in participants with a BMI > 85th percentile (adjusted for age and sex) plus existence of any two risk factors like signs of insulin resistance, race/ethnicity and family history [15]. Various studies evaluated associations between NC and parameters of insulin resistance [6, 8, 14, 16–18]. It is known that higher fasting insulin levels derived from oGTT data found to be predictive for the development of type 2 diabetes mellitus in youth [2]. Androutsos et al. examined associations between NC and cardiovascular risk factors such as fasting glucose and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) [16]. There are, however, scarce data on the associations between NC and blood glucose parameters derived from oral glucose tolerance test over a wide age range in children. The aim of the study was, therefore, to investigate the association between NC and parameters of blood glucose metabolism in a large sample of healthy lean and overweight and obese children and adolescents and to compare the putative association with classic anthropometric indices.

Materials and methods

Subjects

Data for the present analysis was derived from the ‘Leipzig Research Centre for Civilization Diseases (LIFE) Child study’. The design of the LIFE Child study and procedures have been described in detail elsewhere [19]. Briefly, LIFE Child is a population-based prospective, longitudinal cohort study, which includes subjects from infancy to adulthood. The study consists of a population-based cohort (LIFE Child HEALTH) and an obesity enriched sub-cohort (LIFE Child OBESITY). For categorizing overweight and obesity we used the 90th and 97th BMI percentile cut-off of the Kromeyer-Hauschild, which is routinely used in Germany [20]. For the present analysis, cross-sectional data were evaluated. Data were obtained between June 2012 and October 2014 from regional Leipzig [19]. If participants had follow-up visits, the visit with the most complete data was considered for analysis. We selected first after completeness of data (laboratory parameter and anthropometric measurements), second after the first visit in the research center. In total, 1542 children and adolescents aged 5–18 years were selected for the present analysis.

The participants had to fulfil the following inclusion criteria: (i) fasting plasma glucose (FPG) and HbA_{1c} measurement available, (ii) 3D-body-scan including NC available. Availability of an oral glucose

tolerance test (oGTT) and of insulin measurements was optional. Exclusion criterion was the presence of a previously diagnosed and treated diabetes mellitus. Written informed consent was obtained from all parents or participants. In regards to data and security protection, the ethics committee of the University of Leipzig approved the study protocol and had no objections (no. 264-10-19042010).

Anthropometric and clinical measurements

All anthropometric parameters (height, NC, HC, WC) were measured in a standing position in the 3D body scanner ‘Vitus Smart XXL’ (Human Solutions GmbH, Kaiserslautern, Germany) [21, 22]. Weight in kilograms was measured traditionally, on a scale where the participants stood during the 3D scanning process. The contactless measuring with four laserlight cameras was executed with patients in light and tight underwear. The result of the measuring process was a 3D scatterplot, out of which a special software calculated a virtual figure of each participant. On this virtual figure, a total of 164 determined anthropometric parameters was ascertainable with the help of characteristic body landmarks. WHR was calculated from dividing WC in cm by HC in cm. All BMI values were transformed into standard deviation scores (SDS) via Cox box LMS method related to LIFE Child registry [23].

According to their pubertal stage, all subjects were graded into two subgroups (prepubertal and pubertal). Pubertal stages were categorized by Tanner’s classification system [24, 25]. Tanner stage B1 (Breast I) in girls and a testicular volume <4 mL (G1) in boys were regarded as prepubertal stages. All other participants were graded into the subgroup: pubertal. Testicular volume was determined with an orchidometer. Pubertal stage was recorded during the clinical exam by physicians/pediatricians.

Laboratory parameters

All laboratory parameters were measured in the certified Institute of laboratory medicine (ILM) Leipzig. An oral glucose tolerance test was performed according to the World Health Organization (WHO) guidelines [26] in overweight/obese children and adolescents as well as in normal weight subjects. oGTT derived laboratory data (insulin, glucose) were measured at 0, 15, 30, 60, 90, 120 min in a subset of 361 subjects. This subset consists of 180 subjects from the LIFE Child OBESITY sub cohort and 181 participants from the population-based cohort (LIFE Child HEALTH).

A FPG ≥ 7 mmol/L (≥ 126 mg/dL), a 2h-postload glucose ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL) or a HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ was considered the diagnosis of diabetes mellitus according to American Diabetes Association (ADA) guidelines. Furthermore, to detect an impaired glucose metabolism/prediabetes, we used the criteria recommended by the ADA (FPG: 5.6–6.9 mmol/L; HbA_{1c}: 5.7%–6.4%; 2h-postload glucose: 7.8–11.0 mmol/L) [15].

Glucose and HbA_{1c} measurements were performed by the Roche Cobas 8000 system with inter-assay coefficients of variation below 1.4% and 1.6%, respectively. Insulin concentrations were measured using the fully mechanized immunoassay systems of Liaison (Diasorin, Dietzenbach, Germany) and Cobas (Roche, Mannheim, Germany). Both assays were adjusted for the 1.IRP WHO reference standard. Intra-assay and inter-assay coefficients were below 5.7%.

Insulin sensitivity was assessed using the HOMA-IR [27]. HOMA-IR was calculated using the following formula: $\text{HOMA-IR} = (\text{fasting glucose [mmol/L]} \times \text{fasting insulin [\mu U/mL]}) / 22.5$. HbA_{1c} was expressed at DCCT-derived units (as %). For converting into IFCC-recommended SI (as mmol/mol) we used the following link: <http://www.ngsp.org/convert1.asp>.

Statistical analysis

Descriptive analyses were performed using relative and absolute frequencies, mean and standard deviation (SD), or median and interquartile range, depending on the scale and distribution of the variables. Fasting plasma insulin (FPI) and HOMA-IR were non-normally distributed and were logarithmically transformed. Comparison between groups was performed using the chi-square (χ^2) test or the Fisher's exact test for categorical data and the t-test for continuous data, where appropriate. The Pearson's correlation coefficients were used to analyse the relationship between anthropometric measures and laboratory parameters.

Univariate and multivariate linear regression analyses were applied to assess the quantitative association between anthropometric values (NC, HC, WC, BMI SDS, WHR) as independent variables and laboratory values (FPG, FPI, HOMA-IR, HbA_{1c} , 1h-postload glucose and 2h-postload glucose) as dependent variables, adjusting for age, gender and pubertal stage. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed using values of NC, HC, WC and BMI SDS related to categories for increased risk of diabetes or prediabetes according to ADA [15]. The areas under the ROC curves (AUC) were calculated using a 95% confidence interval (CI). p-Values < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were conducted using IBM Statistics for Mac Version 22.0.0.1 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Results

Anthropometric and metabolic characteristics of the study sample

The study sample consisted of 1542 participants (772 girls and 770 boys) with a mean age of 11.8 (5.5–18.0) years. The main anthropometric characteristics and laboratory parameters for the whole study sample are presented in Table 1. The mean NC was higher in boys (32.2 cm, SD 3.76, $p < 0.001$) than in girls (30.4 cm, SD 2.96, $p < 0.001$) and higher in obese children (35.5 cm, SD 3.61, $p < 0.001$) than participants with normal weight (30.8 cm, SD 3.07, $p < 0.001$). In 361 patients, an oGTT was available. Most (95.6%; $n = 1474$) of the subjects within the total study sample showed a normal glucose homeostasis. Ten percent of the overweight and obese participants showed an impaired glucose metabolism, evaluated by oGTT and HbA_{1c} , based on the ADA classification criteria [15].

Table 1: 3D body scanner quantified anthropometric characteristics and laboratory parameters of glucose metabolism of 1542 children and adolescents.

Parameter	Mean	SD	Range
Age, years	11.8	3.0	5.5–18.0
Body weight, kg	46.8	18.1	18.4–25.8
Height, cm	152.0	16.8	113.7–197.8
BMI, kg/m ²	19.6	4.7	13.0–50.0
BMI SDS	−0.2	0.9	−3.5–2.4
WC, cm	68.5	12.4	48.1–128.0
HC, cm	85.2	14.5	57.2–148.0
WHR	0.8	0.1	0.6–1.0
NC, cm	31.3	3.5	24.6–49.7
WHR	0.5	0.1	0.3–0.8
FPG, mmol/L	4.8	0.5	3.2–13.1
NGSP HbA_{1c} , %	5.0	0.3	3.8–9.3
IFCC HbA_{1c} , mmol/mol	31.0	–	18.0–78.0
FPI, pmol/L	59.1	46.2	1.4–754.4
2h-postload insulin, pmol/L	374.1	385.9	38.6–3885.0
HOMA-IR	1.8	1.8	0.03–27.1
1h-postload glucose, mmol/L	6.5	1.6	3.3–12.1
2h-postload glucose, mmol/L	5.8	1.142	0.1–9.2

Separated by gender and for the whole study cohort: the mean FPG was higher in boys (4.9 mmol/L (88 mg/dL), SD 0.39, $p < 0.05$) than in girls (4.8 mmol/L (86 mg/dL), SD 0.55, $p < 0.05$) just as the values for 2h-postload glucose ($n = 361$) in boys (5.9 mmol/L (106 mg/dL), SD 1.07, $p < 0.05$) and girls [5.73 mmol/L (103 mg/dL), SD 1.21, $p < 0.05$]. Mean HbA_{1c} (Table 1) showed no significant differences between sexes. But the FPI was higher in girls (62.9 pmol/L, SD 42.73, $p < 0.05$) than in boys (55.3 pmol/L, SD 49.15, $p < 0.05$) as well as the HOMA-IR ($n = 1089$) for girls (1.96, SD 1.81, $p < 0.05$) and boys (1.73, SD 1.69, $p < 0.05$).

Correlation between anthropometric measures and metabolic parameters

Table 2 shows the results of the associations between metabolic parameters and anthropometric measurements using Pearson's correlation coefficient. NC was positively correlated with all tested laboratory parameters (Figure 1). NC was found to be positively correlated to HbA_{1c} (NC: $r = 0.08$, $p < 0.05$), though much more weakly when compared to all other metabolic parameters. All other anthropometric indices showed a weak positive correlation to HbA_{1c} , too.

All anthropometric parameters were positively correlated with insulin-related indices as HOMA-IR and FPI, except WHR which was inversely correlated. The correlations between NC and oGTT derived values, if available,

Table 2: Correlation coefficients between anthropometric parameters and laboratory parameters of glucose homeostasis in a subset of 361 children and adolescents.

	NC, cm	WC, cm	HC, cm	BMI	WHR	BMI SDS
FPG, mmol/L	0.19 ^b	0.14 ^b	0.20 ^b	0.12 ^b	−0.11 ^b	0.02
1h-postload glucose, mmol/L	0.27 ^b	0.30 ^b	0.25 ^b	0.29 ^b	0.20 ^b	0.20 ^b
2h-postload glucose, mmol/L	0.29 ^b	0.32 ^b	0.21 ^b	0.34 ^b	0.31 ^b	0.29 ^b
HbA _{1c} , %	0.08 ^a	0.10 ^b	0.06 ^a	0.09 ^a	0.06 ^a	0.08 ^a
FPI, pmol/L	0.49 ^b	0.59 ^b	0.61 ^b	0.55 ^b	−0.21 ^b	0.31 ^b
2h-postload insulin, pmol/L	0.30 ^b	0.48 ^b	0.47 ^b	0.47 ^b	−0.06	0.30 ^b
HOMA-IR	0.49 ^b	0.58 ^b	0.61 ^b	0.54 ^b	−0.22 ^b	0.29 ^b

HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio. ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.001$.

were rather weak, even though significant, while the correlations with insulin-derived parameters including HOMA-IR, were stronger. Overall, the strongest associations of anthropometric indices with glucose homeostasis parameters were found for classical anthropometric measurements from WC, HC and BMI with highest correlation coefficients.

Regression between anthropometric measures and metabolic parameters

Regression models were created for all anthropometric parameters and laboratory values, adjusted for age, sex and pubertal stage, to examine if NC maybe is a better parameter to predict the variance of metabolic parameters of glucose homeostasis (Table 3). The strongest regression model was found for WC, as the independent variable, to fasting insulin, as the dependent one ($R^2 = 0.273$, $p < 0.001$). NC did not provide additional benefit beyond classical anthropometric indices to describe the variance of metabolic parameters of glucose homeostasis, except in the model with WHR and fasting insulin/HOMA-IR, where NC induces a large R^2 change. The biggest R^2 change of 0.081 was found for fasting insulin to WHR ($R^2 = 0.126$, $p < 0.001$) and NC ($R^2 = 0.207$, $p < 0.001$). Overall, we found a few significant R^2 increases through NC, which were marginal in magnitude.

ROC-analysis

Figure 2 presents the results of the ROC curve analysis related to NC and criteria for the diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus according to the ADA [15]. It was examined whether the NC was equal or better than the classical anthropometric parameters for predicting impaired glucose metabolism. The AUC was similar for

all tested parameters. The AUC was 0.605 for NC (CI: 95%, 0.534–0.676), 0.615 for BMI SDS (CI: 95%, 0.544–0.686), 0.615 for HC (CI: 95%, 0.544–0.686) and 0.607 for WC (CI: 95%, 0.534–0.680). The best AUC was observed for BMI SDS and HC. Nevertheless, the AUC value for NC could be considered as similar with no large relevant difference.

Discussion

Early diagnosis of metabolic dysfunction in obese children is necessary to institute timely treatment to reduce future disease risks [28]. For this, the identification of patients at risk for metabolic impairment is desirable. The aim of the study was to re-evaluate the association of NC to parameters of glucose metabolism and to assess whether NC is equal or maybe even superior to classical anthropometric parameters.

In our study, with 12% overweight and obese children, the prevalence of impaired glucose metabolism among overweight and obese children was 10%, which is similar to reported rates from another German study [28]. We found that NC correlated well to most of the glucose parameters, except for fasting glucose. A possible reason could be the higher variability of the laboratory glucose values. Almost all of the participants in our study had a FPG within a normal range of 4.87 mmol/L (88 mg/dL). However, it is known that the incidence of type 2 diabetes mellitus in adults is becoming greater in people in the higher ends of the normal glucose range than in the lower limit within the physiological range [29]. Moreover, in the Bogalusa Heart Study, Nguyen et al. [30] explored this association and confirmed that a FPG over 4.8 mmol/L (86 mg/dL) in childhood was useful to predict an impaired glucose tolerance and a higher risk of developing diabetes mellitus in adulthood. There are some studies that evaluated a similar question as in our study. Similar to

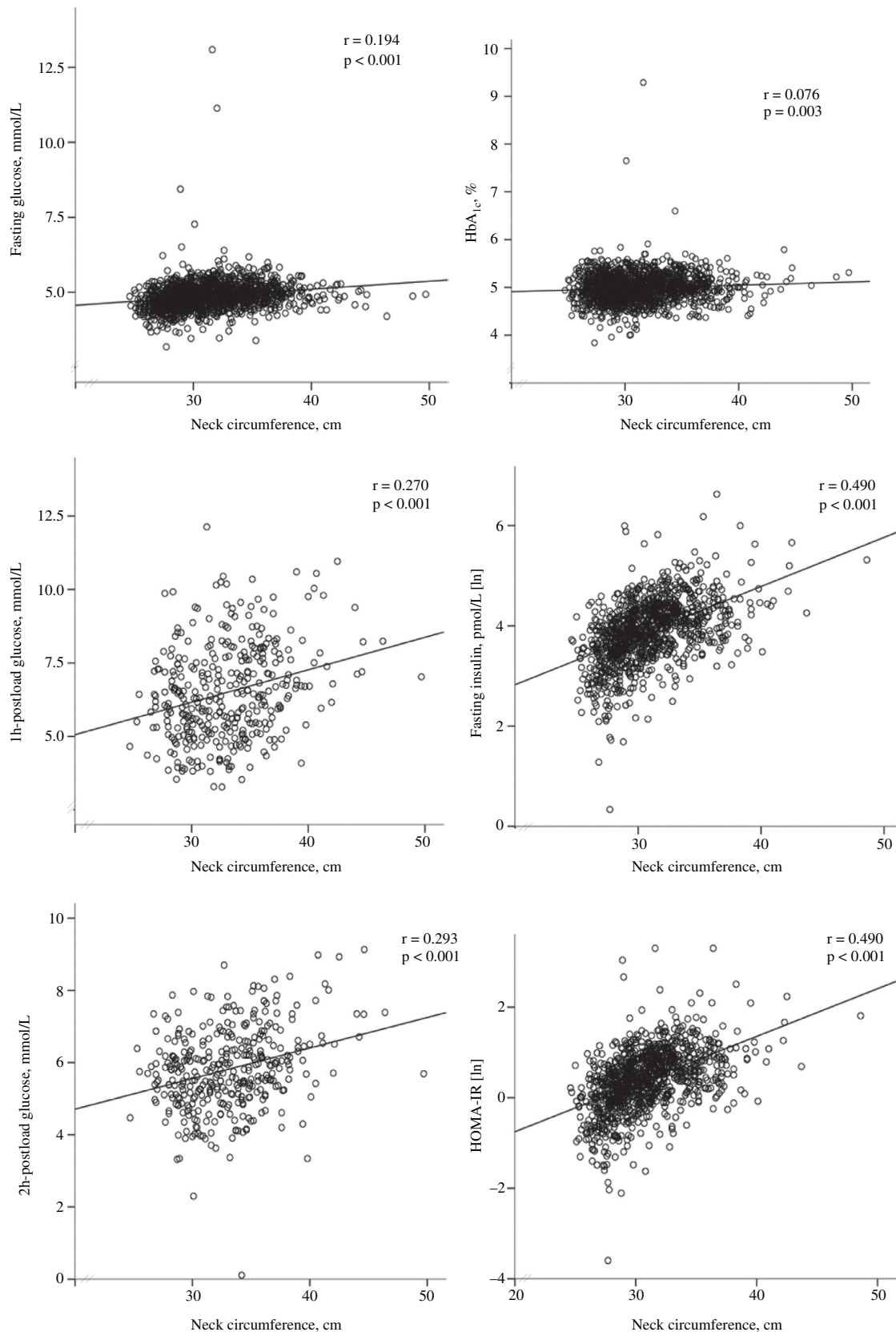
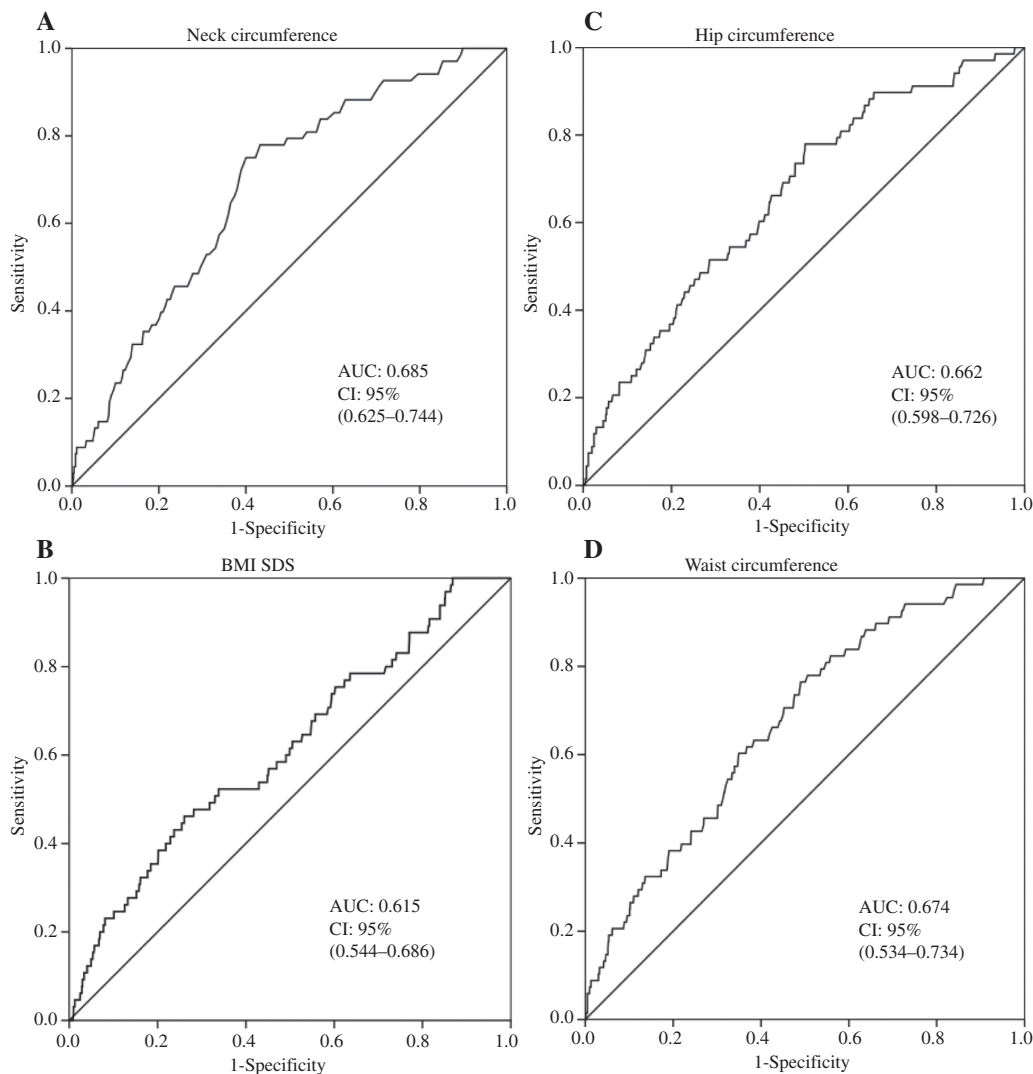


Figure 1: Relationship between 3D-body-scanner-quantified neck circumference (cm) and laboratory parameters of glucose homeostasis. Fasting glucose and oGTT-derived values were measured in mmol/L; HbA_{1c} was measured in %; fasting insulin was logarithmized and measured in pmol/L. Correlation assessed by Pearson analysis.

Table 3: A multiple linear regression model analysis of one of the following anthropometric parameters WC, HC, BMI, WHR and NC in addition, using each glucose metabolism parameter as the dependent variable.

Variable	HbA _{1c}		FPG		1h-glucose		2h-glucose		FPI		HOMA-IR	
	R ²	p-Value	R ²	p-Value	R ²	p-Value	R ²	p-Value	R ²	p-Value	R ²	p-Value
WC	0.011	<0.001	0.079	0.245	0.090	<0.001	0.117	<0.001	0.273	<0.001	0.185	<0.001
WC + NC	0.012	0.292	0.081	0.179	0.091	0.635	0.119	0.392	0.273	0.953	0.185	0.694
HC	0.008	0.001	0.081	0.077	0.070	<0.001	0.081	<0.001	0.238	<0.001	0.164	<0.001
HC + NC	0.011	0.039	0.081	0.660	0.079	0.061	0.103	0.003	0.247	<0.001	0.170	0.005
BMI SDS	0.009	<0.001	0.078	0.538	0.083	<0.001	0.130	<0.001	0.245	<0.001	0.165	<0.001
BMI SDS + NC	0.011	0.141	0.081	0.050	0.087	0.234	0.130	0.580	0.251	0.003	0.170	0.009
WHR	0.007	0.002	0.079	0.466	0.082	<0.001	0.112	<0.001	0.126	<0.001	0.088	<0.001
WHR + NC	0.011	0.006	0.083	0.011	0.094	0.031	0.129	0.009	0.207	<0.001	0.144	<0.001

FPG, fasting plasma glucose; FPI, fasting plasma insulin; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NC, neck circumference; WC, waist circumference; HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio; SDS, standard deviation score. All regression models are adjusted on age, sex and pubertal stage and for the entire study cohort (except of 1h-glucose/2h-glucose: n=361). Bold values are statistically significant.

**Figure 2:** Receiver operator curve (ROC) of neck circumference related to increased glucose metabolism.

(A) Neck circumference/increased risk. (B) BMI SDS/increased risk. (C) Hip circumference/increased risk. (D) Waist circumference increased risk. Criteria for increased risk of glucose metabolism are taken according to ADA classification criteria. AUC, area under the curve; CI, confidence interval; SDS, standard deviation score.

our data, Androutsos et al. [16] evaluated in a smaller cohort of greek children, that none of the anthropometric measures (WC, HC, BMI SDS, WHR) was correlated to FPG and also Kurtoglu et al. [31] showed an association of NC with insulin and metabolic risk factors except for FPG in pubertal boys and girls. This may underline the limited value of fasting blood glucose levels for assessment of overall glucose metabolism in relation to BMI. This is different to the situation in adults, the Framingham Heart Study showed a strong association between NC and FPG (in women only), insulin and HOMA-IR and Stabe et al. [8, 32] asserted a positive correlation between NC and FPG in both men and women. In this study, we found only a weak, though significant, association between HbA_{1c} and anthropometric parameters. This is consistent with the observations of Sharma and Fleming [33], who showed that HbA_{1c} had less discriminatory power to identify prediabetes in overweight and obese children and adolescents. In the present study, insulin derived parameters and indices correlated more strongly to the degree of overweight/obesity. We found the strongest associations for fasting insulin and HOMA-IR with HC. In the pathological development of insulin resistance, insulin increases with the degree of overweight, while FPG shows normal plasma levels over a long time [34]. This may explain that the association of anthropometric parameters with insulin related parameters was stronger than for glucose related values. Most of the participants were in an age range between 9 and 13 years and 54% were in a pubertal development, which may affect insulin resistance and hence contributes to the variation in glucose and insulin metabolism parameters [35].

In our study, the correlation of NC to glucose and insulin metabolism was similar in magnitude compared to classical anthropometric parameters. Therefore, the NC could be considered as a fast, simple and low-cost additional measurement tool for clinical practice and epidemiological studies due to the fact that NC provides high intra-observer and inter-observer reliability [9]. Furthermore, it is not dependent on respiratory movements, extreme fat mass or former food intake and subsequent abdominal extension like waist-circumference or HC measurements [13, 36]. Another advantage of NC is that the measurement is more comfortable especially for overweight and obese children who show a lower barrier of embarrassment. A major strength of the study is the large sample size over a wide age range and the composition of the study sample of healthy and overweight children and adolescents. The present study has certain limitations. One of these is the cross-sectional design of the study which has some limitations for interpretation the

causality of associations. Based on our data, we cannot speculate about the progress of glucose metabolism pathologies or prevalence of further type 2 diabetes mellitus. Moreover, there was only a small number of oGTT derived values available. In conclusion, the present study shows that NC, as a simple and easily reproducible measurement, is similar and comparable to well-known classical anthropometric measurements as BMI SDS and WC related to metabolic parameters of glucose homeostasis and should be considered as an additional measuring tool to identify groups at risk to develop metabolic disturbances.

Author statement

Author contributions: Jennifer Junge: design of the study, statistical analyses, interpretation of data, discussion of results, writing of the manuscript; Christoph Engel: statistical analyses, interpretation of data, critical revision of article; Stephanie Naumann: acquisition of data; Mandy Vogel: data preparation, data preprocessing, data quality; Markus Löffler: conception of 3D-body scanner evaluation; Jürgen Kratzsch: laboratory analyses, critical reading of the manuscript, interpretation of data; Joachim Thiery: conception of the study; Wieland Kiess: conception and design of the study, discussion of article, critical revision of article; Antje Körner: interpretation of data, discussion of results, critical revision of article. All authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

Research funding: The LIFE child study is funded by means of the European Union, by the European Regional Development Fund (ERDF) and by means of the Free State of Saxony within the framework of the excellence initiative for the period 2009–2013. Other official funds from the German Research Foundation (DFG) and the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) have been obtained for sub-projects related to intermediate outcomes. Additional funding is being obtained continuously.

Employment or leadership: None declared.

Honorarium: None declared.

Competing interests: The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

References

1. Neeland JJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2

- diabetes in obese adults. *J Am Med Assoc* 2012;308(Suppl 11):1150–9.
2. Zimmet PZ, Collins VR, Dowse GK, Knight LT. Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35(Suppl 6):534–41.
 3. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Kiess W, et al. New predictors of the metabolic syndrome in children – role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007;61(Suppl 6):640–5.
 4. Sjöström CD, Håkangård AC, Lissner L, Sjöström L. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution-risk factor patterns in obese subjects. *Obes Res* 1995;3(Suppl 1):9–22.
 5. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Gellert F, Geiß HC, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderh* 2001;149:807–18.
 6. Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergeyev E, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(Suppl 8):3384–93.
 7. Lee JM, Davis MM, Woolford SJ, Gurney JG. Waist circumference percentile thresholds for identifying adolescents with insulin resistance in clinical practice. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl 5):336–42.
 8. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 8):3701–10.
 9. LaBerge RC, Vaccani JP, Gow RM, Gaboury I, Hoey L, et al. Inter- and intra-rater reliability of neck circumference measurements in children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(Suppl 1):64–9.
 10. Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, et al. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics* 2010;126(Suppl 2):e306–10.
 11. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169(Suppl 6):733–9.
 12. Hingorjo MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012;62(Suppl 1):36–40.
 13. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res* 2001;9(Suppl 8):470–7.
 14. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, et al. Neck Circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 11):2465–7.
 15. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2014;38(Suppl 1):8–16.
 16. Androustos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, et al. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatr Obes* 2012;7(Suppl 3):187–95.
 17. Ben-Noun L, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and changes in blood pressure. *Am J Hypertens* 2004;17(5 Pt 1):409–14.
 18. Laakso M, Matilainen V, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl 6):873–5.
 19. Quante M, Hesse M, Döhnert M, Fuchs M, Hirsch C, et al. The LIFE child study: a life course approach to disease and health. *BMC Public Health* 2012;12:1021.
 20. Kromeyer-Hauschild K, Zellner K. Trends in overweight and obesity and changes in the distribution of body mass index in schoolchildren of Jena, East Germany. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(Suppl 3):404–11.
 21. Human Solution (Hg.). Bodyscanning, VITUS Smart XXL. Available at: http://www.human-solutions.com/fashion/front_cont.
 22. Bretschneider T, Koop U, Schreiner V, Wenck H, Jaspers S. Validation of the body scanner as a measuring tool for a rapid quantification of body shape. *Skin Res Technol* 2009;15(Suppl 3):364–9.
 23. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990;44(Suppl 1):45–60.
 24. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(Suppl 235):291–303.
 25. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(Suppl 239):13–23.
 26. World Health Organisation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. 2013. Available at: <http://www.who.int>.
 27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(Suppl 7):412–9.
 28. Körner A, Wiegand S, Hungele A, Tuschy S, Otto KP, et al. Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children. *Int J Obes* 2012;37(Suppl 7):931–6.
 29. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46(Suppl 4):701–10.
 30. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Fasting plasma glucose levels within the normoglycemic range in childhood as a predictor of prediabetes and type 2 diabetes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(Suppl 2):124–8.
 31. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kondolot M. Neck circumference as a novel parameter to determine metabolic risk factors in obese children. *Eur J Clin Invest* 2012;42(Suppl 6):623–30.
 32. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(Suppl 6):874–81.
 33. Sharma S, Fleming SE. Use of HbA(1C) testing to diagnose pre-diabetes in high risk African American children: a comparison with fasting glucose and HOMA-IR. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6(Suppl 3):157–62.
 34. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365(Suppl 9467):1333–46.
 35. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(Suppl 11):2444–50.
 36. Ben-Noun L, Laor A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. *Obes Res* 2003;11(Suppl 2):226–31.

Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Neck circumference is similarly predicting for impairment of glucose tolerance as classic anthropometric parameters among healthy and obese children and adolescents

eingereicht von: Jennifer Junge

angefertigt an/in: Medizinische Fakultät der Universität Leipzig
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche
LIFE (Leipzig Research Centre for Civilization Diseases)

Betreuer: Prof. Dr. med. Wieland Kiess

September 2017

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Zusammenhang von anthropometrischen Parametern, insbesondere dem Halsumfang, in Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.

Die medizinischen und finanziellen Folgen von Übergewicht und Adipositas bereits im Kindesalter sind ein zunehmendes Problem in unserer heutigen Gesellschaft. Diese können zu vorübergehenden und dauerhaften Dysbalancen des Glucosestoffwechsels über eine beginnende Insulinresistenz mit finaler Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 resultieren. Insbesondere viszeral dominierendes Fett, welches anhand spezifischer Surrogatparameter, wie dem Hüftumfang und der Waist-to-Hip Ratio abgeschätzt werden kann, ist ein starker Prädiktor für eine Insulinresistenz und

kardiovaskuläre Folgeerkrankungen.

Der am häufigsten genutzte Parameter zur Abschätzung von Übergewicht und Adipositas ist derzeit der Body Mass Index (BMI). Dieser unterscheidet jedoch nur ungenau zwischen zentraler Adipositas respektive dem Gesamtkörperfettanteil. Gerade bei Adoleszenten und Kindern im Wachstum ist dieser absolute Zahlenwert aufgrund verschiedenster Gegebenheiten kaum verwertbar und bedarf einer Transformation in Perzentile. Eine Vielzahl weiterer, bereits bekannter anthropometrischer Parameter, darunter der Hüftumfang, der Taillenumfang oder die Waist-to-Hip Ratio erscheinen zuverlässiger, wenn es um die Differenzierung von abdominell orientierendem Fett geht.

Diese Arbeit konzentriert sich vorwiegend auf den Halsumfang, als bisher noch wenig etablierter anthropometrischer Parameter. Die Messung des Halsumfangs ist schnell, einfach und kosteneffizient sowie reproduzierbar. Zudem weist dieser eine geringe intra- und interrater Variabilität auf, wodurch dieser Parameter ein zuverlässiges Hilfsmittel für Screeningsverfahren und klinische Tests/Studien darstellen könnte. Auch in einer Vielzahl bereits erfolgter Studien zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Halsumfang und laborchemischen Veränderungen in Bezug auf eine beginnende oder bereits bestehende Insulinresistenz. Nichtsdestotrotz ist die Datenlage, vor allem im Kindes- und Jugendalter, in Bezug auf Zusammenhänge zwischen anthropometrischen Parametern und dem Glucosestoffwechsel, rar.

In Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium (präpubertär versus pubertär) und Kohortenzugehörigkeit der LIFE Child Studie (B1 Adipositas versus A2 Kontrollgruppe) erfolgte eine differenzierte Auswertung der Daten. Insgesamt wurden 1542 Fälle mit vollständigen laborchemischen sowie anthropometrischen Daten erfasst. Dabei zeigten 10% der übergewichtigen und adipösen Probanden eine verminderte Glucosetoleranz, die mittels oGTT und HbA1c gemäß der American Diabetes Association (ADA) Kriterien ermittelt wurden.

Anthropometrisch betrachtet, war der Halsumfang bei Jungen signifikant größer als bei Mädchen, und bei den übergewichtigen/adipösen Kindern größer als bei denen mit normalem Gewicht. Der Halsumfang zeigte für alle untersuchten metabolischen Parameter, in Ausnahme der Nüchternglucose, eine positive signifikante Korrelation.

Für den HbA1c wurde nur eine moderate positive Korrelation gefunden. Insgesamt betrachtet, zeigten sie eher schwache, dennoch signifikante Zusammenhänge zwischen laborchemischen Parametern (Nüchtern-glucose, Glucose-Messwerte aus oGTTs, HbA1c) und den Veränderungen des Halsumfangs, während sämtliche Zusammenhänge zwischen Insulin-abhängigen Parametern (HOMA-IR, Nüchtern-insulin, Insuline aus oGTT-Messungen), in Bezug auf den Halsumfang, deutlich stärker ausgeprägt waren. Da in dieser Arbeit jedoch auch noch andere anthropometrische Parameter in der Auswertung berücksichtigt wurden, zeigte sich insgesamt der stärkste Zusammenhang zwischen Kohlenhydratstoffwechselveränderungen und dem Taillenumfang.

Zusammengefasst konnte in dieser Studie keine deutliche Überlegenheit des Halsumfangs gegenüber den schon etablierten anthropometrischen Parametern (Taillen-und Hüftumfang, Waist-to-Hip Ratio) für Übergewicht/Adipositas, und den daraus gegebenenfalls resultierenden Glucosestoffwechselstörungen, abgeleitet werden. Dennoch lieferte der Halsumfang additiv zu den Standardparametern zusätzliche Aussagekraft in Bezug auf eine veränderte Kohlenhydrathomöostase.

Dementsprechend ist der Halsumfang als reproduktiver und schneller Messwert durchaus als zusätzlicher Parameter in klinischen Studien oder für Screeningmaßnahmen geeignet. Ob diese laborchemischen Veränderungen tatsächlich eine Entwicklung in einen späteren Typ 2 Diabetes mellitus hervorsagen, bleibt mittels longitudinaler Studiendesigns zu prüfen.

Literaturverzeichnis

1. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR et al. (2012): Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *Journal of the American Medical Association*; 308; 1150–1159.
2. Wild S, Roglic G, Green A et al. (2004): Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27; 1047–1053.
3. Kurth B-M, Schaffrath Rosario A (2007): Ergebnisse der bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS): Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*; 50 ; 736–743.
4. Lobstein T, Baur L, Uauy R (2004): Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*; 5; 4–85.
5. Koning L de, Gerstein HC, Bosch J et al. (2010): Anthropometric measures and glucose levels in a large multi-ethnic cohort of individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Diabetologia*; 53; 1322–1330.
6. Sabin MA, Magnussen CG, Juonala M et al. (2015): Insulin and BMI as Predictors of Adult Type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*; 135; 144–51.
7. Goran MI, Gower BA (2001): Longitudinal Study on Pubertal Insulin Resistance. *Diabetes*; 50; 2444–2050.
8. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (2007): Biochemie & Pathobiochemie, (8. Auflage), Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*.
9. Körner A, Wiegand S, Hungele A et al. (2012): Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children. *International Journal of Obesity*; 1–6.
10. Wannamethee SG, Papacosta O, Whincup PH et al. (2010): Assessing prediction of diabetes in older adults using different adiposity measures: a 7 year prospective study in 6923 older men and women. *Diabetologia*; 53; 890–898.
11. Hingorjo MR, Qureshi MA; Mehdi A (2012): Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *Journal of Pakistan Medical Association*; 62; 36–40.
12. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A (2001): Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research*; 9; 470–477.
13. Yang G-R, Yuan S-Y, Fu H-J et al. (2010): Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care*; 33; 2465–2467.

14. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S et al. (2010): Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *European Journal of Pediatrics*; 169; 733–739.
15. Nafiu O, Burke C, Lee J et al. (2010): Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics*; 126; 306-10.
16. Androutsos O, Grammatikaki E, Moschonis G. et al. (2012): Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatric Obesity*; 7; 187–195.
17. Ben-Noun LL, Laor A (2004): Relationship between changes in neck circumference and changes in blood pressure. *American Journal of Hypertension*; 17; 409–414.
18. Dixon J, O'Brien P (2002): Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. *Clinical Endocrinology*; 57; 769–78.
19. Kroemer HE, Kroemer HJ, Kroemer-Elbert KE (1986): Engineering Physiology: Bases of Human Factors/Ergonomics. Amsterdam: *Elsevier*.
20. Human Solution (Hg.): Bodyscanning, VITUS Smart XXL. Nur online verfügbar unter http://www.human-solutions.com/fashion/front_content.phpidcat=139&lang=5.
21. Schlich E, Schumm M, Schlich M (2012): 3D-Body-Scan als anthropometrisches Verfahren Bestimmung der spezifischen Körperoberfläche. *Ernährungs Umschau*; 57; 178–183.
22. Schloesser RL, Lauff M, Buxmann H et al. (2011): Three-dimensional body scanning: a new method to estimate body surface area in neonates. *Neonatology*; 100; 260–264.
23. Apeagyei PR (2012): Application of 3D body scanning technology to human measurement for clothing Fit. *International Journal of Digital Content Technology and its Applications*; 7; 58–68.
24. Zwane PE, Hunter L (2010): A preliminary comparative analysis of 3D body scanner, manually taken girth body measurements and size chart measurements. *International Journal of Consumer Studies*; 34; 265- 271.
25. Renz, Harald (2009): Praktische Labordiagnostik. Ein Lehrbuch zur klinischen Chemie, Laboratoriumsmedizin und Hämatologie; Berlin: *Walter De Gruyter*.
26. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia (2006). Geneve: WHO; International diabetes federation.
27. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T et al. (2009): Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*; 32; 281–286.
28. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N et al. (2008): One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high

risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 31; 1650–1655.

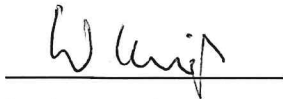
29. Tfayli H, Lee S, Arslanian S et al. (2011) One-hour plasma glucose concentration during the OGTT: what does it tell about β -cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese children? *Pediatric Diabetes*; 12, 572–579.
30. DECODE Study Group (1998). Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *British Medical Journal*; 317; 371–375.
31. Quante M, Hesse M, Döhnert M et al. (2012): The LIFE child study: a life course approach to disease and health. *BMC Public Health*; 12; 1021.
32. Kromeyer-Hauschild K, Zellner K. (2007): Trends in overweight and obesity and changes in the distribution of body mass index in schoolchildren of Jena, East Germany. *European Journal of Clinical Nutrition* ;61; 404–411.
33. Blüher S, Meigen C, Kiess W et al. (2011): Age-specific stabilization in obesity prevalence in German children: a cross-sectional study from 1999 to 2008; *International Journal of Pediatric Obesity*; 6; 199–206.
34. Marshall WA, Tanner JM (1969): Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*; 44; 291–303.
35. Marshall WA, Tanner JM (1970): Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*; 45; 13–23.
36. Bretschneider T, Koop U, Schreiner V et al. (2009): Validation of the body scanner as a measuring tool for a rapid quantification of body shape. *Skin Research and Technology*; 15; 364–369.
37. Schmitz A, Gäbel H, Weiß H et al. (2002): Anthropometrische Datenerhebung mittels 3D-Ganzkörperscan bei idiopathischer Skoliose. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*; 140; 632–636.
38. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Geller F et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index des Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben; *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 149; 807–818.

Darstellung wissenschaftlicher Beitrag

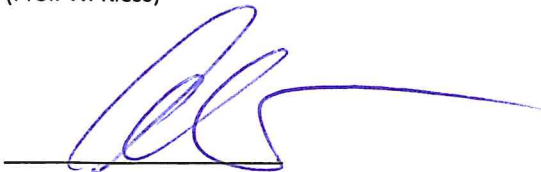
Hiermit erkläre ich, Jennifer Junge, dass ich folgende wissenschaftliche Beiträge zur Publikation des Manuskriptes erbracht habe:

- Schreiben des Manuskriptes
- statistische Auswertung und Aufbereitung der Daten
- Interpretation und Diskussion der Ergebnisse
- Studiendesign (Methodik, Umsetzung der Fragestellung etc.)

ko-Autor Schrift: Bredt, Kasper, Kasper, Kasper



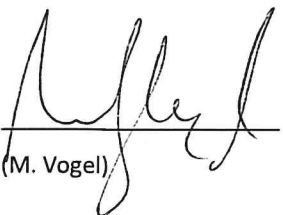
(Prof. W. Kiess)



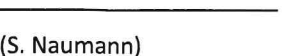
(Prof. A. Körner)



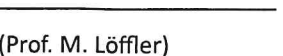
(Dr. C. Engel)



(M. Vogel)



(S. Naumann)

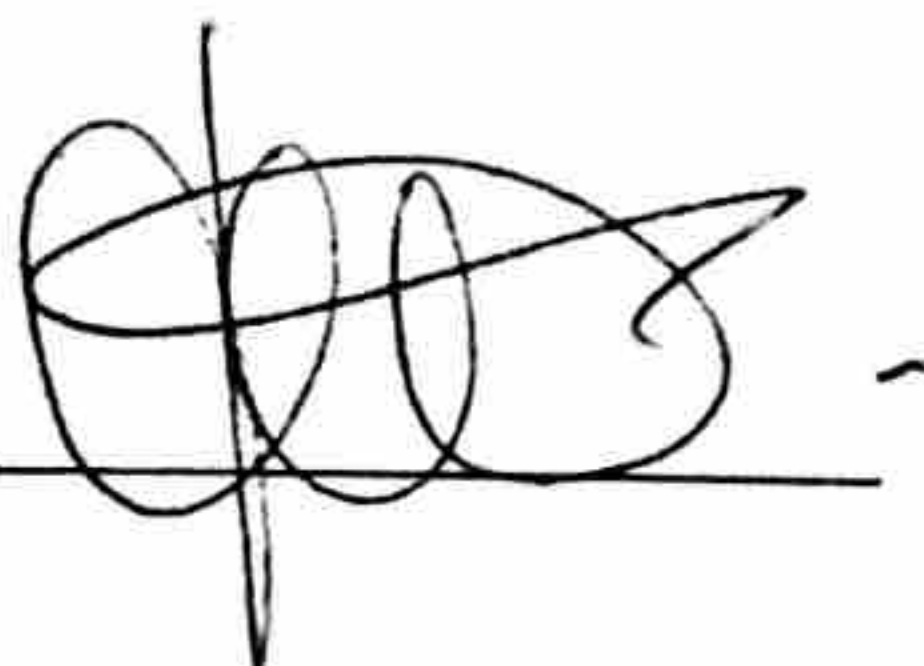


(Prof. M. Löffler)

Prof. Dr. med. Wieland Kiess
Direktor der Universitäts-
klinik und Poliklinik für
Kinder und Jugendliche

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

29.09.2017 

(Datum, Unterschrift)

Danksagung

Ich möchte mich auf diesem Wege bei Herrn Professor Dr. Wieland Kiess für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas bedanken. Mein Dank gilt vor allem auch Herrn PD Dr. Christoph Engel. Mit seiner fachlich kompetenten Betreuung und konstruktiven Kritik hat er mich immer wieder bei Fragen und bei der Bearbeitung der Dissertation ermuntert und vorangebracht, sowie hilfreiche Unterstützung vor allem bei der statistischen Arbeit gegeben.

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Körner, für die Geduld und das Engagement bei der Beantwortung und Hilfestellung meiner vielen Anliegen.

Herrn Florian Huthmann möchte ich für seine Anregungen und Hilfestellung bei der Übersetzung der Arbeit ins Englische danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und Freunden, für die beständige Motivation sowie für die Geduld und die teilnahmsvolle Ermutigung.